

Malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, em Macapá, Amapá, Brasil.

Rafael Cleison Silva dos Santos¹, Vanja Suely Calvosa D'almeida Couto²

1. Enfermeiro. Doutorando em Enfermagem pela Universidade de São Paulo (USP). Professor Assistente no curso de Enfermagem da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Brasil. Email: rcleison@unifap.br

2. Médica. Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UNIFAP, Brasil. Email: vs.pc@hotmail.com

RESUMO: A malária é uma doença infecciosa e parasitária com manifestações episódicas de caráter agudo e de evolução crônica, causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* e transmitida ao homem pela picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles*. As mulheres grávidas são vulneráveis à malária porque o seu estado de imunidade se modifica durante a gestação, tornando-a mais suscetível às alterações no curso da gravidez. Este trabalho tem como objetivo descrever a ocorrência de casos da malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia (HMML), em Macapá, Amapá, no período de 2009 a 2010. Trata-se de um estudo documental, que utilizou a abordagem quantitativa, com coleta retrospectiva de dados. Os resultados apontam que a anemia ocorreu em 92,6% das gestantes com malária, cuja maior proporção ocorreu nas grávidas infectadas com o *P. falciparum*; a plaquetopenia foi encontrada em 100% das gestantes estudadas; os principais achados obstétricos, associados à malária, foram o oligodrâmnio, a ameaça de parto prematuro e o óbito fetal; o tempo médio geral de internação nas gestantes infectadas com malária foi três vezes superior ao tempo de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde, e a maior média de tempo de tratamento ocorreu nas gestantes infectadas com o *P. falciparum* e tratadas com o Coarten®. Conclui-se que a infecção malárica em gestantes ocorre, principalmente, em mulheres jovens infectadas pelo *P. vivax*, sendo a plaquetopenia e a anemia as principais alterações hematológicas, causadas, em especial pela forma *P. falciparum*; e não houve consenso entre os procedimentos terapêuticos realizados.

Palavras-chave: Malária, Gestante, Plasmodio, Macapá, Amapá.

ABSTRACT: Malaria in pregnant women attending the women's Hospital Mãe Luzia in Macapá, Amapá, Brazil. Malaria is an infectious, parasitic and systemic character with episodic manifestations of acute and chronic disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium* and transmitted to humans by the bite of female mosquito of the *Anopheles* genus. Pregnant women are vulnerable to malaria because their immune status changes during pregnancy, making it more susceptible to changes in pregnancy. This paper aims to describe the occurrence of cases of malaria in pregnant women attending the Women's Hospital Mother Luzia (HMML) in Macapa, Amapa, in the period 2009 to 2010. It is a desk study, which used a quantitative approach, with retrospective data collection. The results show that the anemia occurred in 92, 6% of pregnant women with malaria, whose highest proportion occurred in pregnant women infected with *P. falciparum*; thrombocytopenia was found in 100% of the women studied; the major obstetric findings, associated with malaria, were oligohydramnio, the threat of premature birth and fetal death; the average general hospital in pregnant women infected with malaria was three times the length of treatment recommended by Ministry of Health, and most average time of treatment occurred in pregnant women infected with *P. falciparum* and treated with Coarten ®. We conclude that malaria infection in pregnant women occurs primarily in young women infected with *P. vivax*, the thrombocytopenia and anemia being the main hematologic changes caused in particular by the way *P. falciparum*; and there was no consensus among the therapeutic procedures performed.

Keywords: Malaria, Pregnancy, Plasmodium, Macapá, Amapá.

1. Introdução

A malária continua sendo, dentre as enfermidades parasitárias, a mais antiga, a mais distribuída e a de maior impacto nas populações do mundo devido à extensa distribuição geográfica de seu agente etiológico e à sua atuação como fator limitante do crescimento demográfico, cultural e econômico, especialmente nos países em desenvolvimento (NEVES, 2010).

Também conhecida como febre palustre, maleita, paludismo ou impaludismo, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, febre quartã, sezão, tremedeira ou batedeira, a malária é uma doença infecciosa, parasitária, sistêmica, não contagiosa, com manifestações episódicas de caráter agudo e de evolução crônica, causada por protozoário do gênero *Plasmodium*, ao qual pertencem quatro espécies: *Plasmodium (Plasmodium) vivax* (Grassi; Feletti, 1890); *Plasmodium (Plasmodium) malariae* (Grassi; Feletti, 1892); *Plasmodium (Laverania) falciparum* (Welch, 1897); *Plasmodium (Plasmodium) ovale* (Stephens, 1922) (GARNHAM; DUGGAN, 1986; VERONESI; FOCACCIA, 2006).

A doença atinge cerca de 500 milhões de pessoas, por ano, sendo endêmica em 107 países ou territórios no mundo e mata de dois a três milhões, especialmente nos países tropicais e subtropicais situados ao Sul do deserto do Saara, os do Sudeste Asiático e os da América Latina e Caribe, particularmente os situados na região da Bacia Amazônica, onde prevalecem características ambientais altamente favoráveis à permanência dos plasmódios e principalmente porque há bons criadouros naturais do vetor (NEVES, 2010; WHO, 2006).

No Brasil, o maior número de casos (99%) é verificado na Amazônia Legal (divisão política do território nacional que engloba nove Estados: Amazonas - AM, Amapá - AP, Acre - AC, Maranhão - MA, Mato Grosso - MT, Pará - PA, Rondônia - RO, Roraima - RR e Tocantins - TO), em que 84,4% correspondem ao *P. vivax*, seguindo-se o *P. falciparum* com 14,6% e o restante, 1,0%, correspondendo aos

casos de malária mista (*P. vivax* + *P. falciparum*), *P. malariae* e *P. ovale*, este último importado da África, pois essa espécie de plasmódio inexistia no País (BRASIL, 2009).

O ciclo evolutivo da infecção inicia-se quando a forma infectante do parasito (esporozoíto) é inoculada no organismo do homem sadio, pela picada do vetor na pele, através da saliva que o mosquito introduz no sangue dos capilares subcutâneos. As formas infectantes desaparecem do sangue circulante e invadem as células do fígado, os hepatócitos, (esquizogonia pré-eritrocitária ou hepática), onde multiplicam-se e dão origem a milhares de novos parasitos (merozoítos), que rompem os hepatócitos e, caindo na circulação sanguínea, vão invadir as hemácias, dando início à segunda fase do ciclo (esquizogonia eritrocitária ou sanguínea). É nessa fase que aparecem os sintomas da malária. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns parasitos se desenvolvem rapidamente, enquanto outros ficam em estado de latência nos hepatócitos (hipnozoítos), responsáveis pelas recaídas da doença (BRASIL, 2010).

Na fase eritrocitária do ciclo, os merozoítos formados rompem a hemácia e invadem outras, dando início a ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária. Os ciclos eritrocitários repetem-se a cada 48 horas nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum* e a cada 72 horas nas infecções por *P. malariae*. Depois de algumas gerações de merozoítos nas hemácias, alguns se diferenciam em formas sexuadas: os macrogametas (feminino) e microgametas (masculino). Esses gametas no interior das hemácias (gametócitos) não se dividem e, quando ingeridos pelos insetos vetores, irão fecundar-se para dar origem ao ciclo sexuado do parasito (BRASIL, 2010).

A transmissão da malária também pode ser acidental, como resultado de transfusão de sangue cujo doador esteja infectado ou de contatos involuntários com sangue contaminado. Outros episódios conhecidos de infecção da doença resultam do compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas entre dependentes de droga injetável, cuja forma é chamada de malária

induzida. Além disso, a transmissão congênita ou perinatal, apesar de rara, existe quando ocorre mistura do sangue materno com o fetal, ainda na fase intrauterina ou durante o trabalho de parto (VERONESI; FOCACCIA, 2006).

A malária gestacional é definida como a presença do plasmódio no sangue periférico materno ou o achado do parasito na placenta, que resulta numa vasta gama de consequências prejudiciais para a grávida, o feto em desenvolvimento e o neonato. Isso acontece porque além do seu estado de imunidade se modificar durante a gestação, a placenta se constitui num local propício para a multiplicação do parasito tornando-a mais suscetível às alterações no curso da gravidez, aumentando o risco de formas complicadas da doença, como anemia grave, ameaça de aborto, aborto, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, óbito materno, crescimento intra-uterino restrito, baixo peso ao nascer, malária neonatal e natimortalidade (CHAGAS et al., 2009; FERRARINI et al., 2009; JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; WHO, 2005).

Durante a gestação os mecanismos de adaptação imunológica, que são influenciados por diferentes hormônios sexuais, tais como os estrógenos e os progestágenos vão incrementando-se na placenta durante a gravidez e inibindo a capacidade de resposta imune local aos parasitos que provoca uma menor ativação do macrófago placentário e aumenta a suscetibilidade da grávida às infecções por plasmódio. Além disso, há um aumento dos níveis séricos de cortisol, responsável pela imunossupressão celular e desenvolvimento de infecções (MARTÍNEZ-ESPINOSA; DANIEL-RIBEIRO; ALECRIM, 2004; PIÑEROS; BLAIR, 2002).

A gravidade das manifestações clínicas variam de acordo com a situação epidemiológica da mulher, isto é, se ela for primigesta, não tiver história de malária prévia ou quando o agente etiológico for o *P. falciparum* (MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998, 2003).

As relações parasito-hospedeiro peculiares que ocorrem no tecido placentário determinam as características da malária associada à

gestação. Os espaços intervilosos, se encontram infiltrados por eritrócitos parasitados, neutrófilos e macrófagos. Esta descoberta permitiu esclarecer a razão pela qual as primíparas apresentam infecção mais grave que as múltiparas. Na primeira gestação, as mulheres não possuíam qualquer grau de imunidade contra os plasmódios aderidos à placenta por nunca terem entrado em contato com eles. À medida que a imunidade vai se estabelecendo, com formação de anticorpos (IgG) capazes de bloquear a aderência do plasmódio à placenta, as manifestações da malária tornam-se mais brandas. Isto pode ocorrer já a partir da 20ª semana da primeira gestação e perdurar nas gestações subsequentes (VERONESI; FOCACCIA, 2006).

A frequência da malária na gestação ainda é desconhecida em toda a região da Amazônia Legal (VERONESI; FOCACCIA, 2006). Outrora, foram encontrados casos procedentes, especialmente, dos Estados do Acre, Amazonas, Mato Grosso, Pará e Rondônia, em revisão realizada na Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (Lilacs), entre 1993 e 2009 (SANTOS; ARAÚJO, 2011). Neste sentido, foi determinado pelo Ministério da Saúde (MS) que, em áreas endêmicas para malária, todas as unidades básicas de saúde (UBS) responsáveis pelo controle pré-natal realizem o exame da gota espessa, que é o método adotado oficialmente, no país, para o diagnóstico dessa doença em cada visita da gestante ao ambulatório (BRASIL, 2006).

Em estudo feito no município de Macapá por Ramos e Mafra (2007), onde foi realizada investigação epidemiológica sobre a prevalência de malária em gestantes atendidas nos programas de pré-natal, no período de 2003 a 2006, foi encontrado que das 22 UBS de Macapá, 14 ainda não requisitam o exame gota espessa no pré-natal, como rotina, porque segundo os profissionais não há o repasse de informações por parte da Coordenação de Vigilância em Saúde (CVS). Os mesmos autores descrevem ainda que foram registrados 223 casos de infecção da doença entre as 374 gestantes que realizaram o exame gota espessa no pré-natal, com distribuição anual de 29, 22, 94 e 78 casos nos respectivos anos de 2003,

2004, 2005 e 2006, cuja média do Índice Parasitário Anual (IPA) foi de 11,19/1000 habitantes.

Os casos de malária em gestantes por local provável de infecção, no município de Macapá, nesse período, ocorreram principalmente nos bairros da zona norte (Brasil novo, Infraero I, Jardim felicidade e Novo horizonte), que corresponderam a 54,55% dos casos ocorridos na zona urbana, e outros 45,45% de casos na zona rural (Ilha dos porcos, Villa do coração, Vila de São Joaquim e Vila de São Tomé). Em relação à espécie de plasmódio que mais infectaram as gestantes, foi encontrado a seguinte distribuição: em 2003, a frequência para *P. vivax* foi de 20 casos para 09 de *P. falciparum*; no ano de 2004, houve redução importante, de 18 casos de *P. vivax*, 03 de *P. falciparum* e 01 de malária mista (*P. vivax* e *P. falciparum*); em 2005, ocorreu um aumento significativo, de 71 casos de *P. vivax* e 23 de *P. falciparum*; no ano de 2006, foram 61 casos de *P. vivax* e 17 de *P. falciparum*.

Outros autores que investigaram a situação da malária em gestantes na cidade de Macapá foram Carvalho e Medeiros (2008) que realizaram um levantamento sobre o diagnóstico da doença em gestantes atendidas no serviço de alto risco do HMML no período de 2005 a 2008. Nesse estudo foram atendidas 257 gestantes com infecção malárica, cuja distribuição anual foi de: 77, 89, 72 e 19 casos nos respectivos anos de 2005, 2006, 2007 e 2008, este último até o mês de agosto. A população do estudo era procedente dos diversos municípios do Amapá, ilhas do Pará e áreas de garimpos. Quanto à espécie de plasmódio que mais infectaram as gestantes, pela análise de dados, os autores encontraram que o *P. vivax* foi a espécie mais frequente chegando a 50,9% dos casos, contra 26,45% por *P. falciparum* no mesmo período.

Este estudo possui como objetivo geral descrever a ocorrência de casos da malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, em Macapá, Amapá, no período de 2009 a 2010; e como específicos: identificar as características epidemiológicas da infecção malárica nessa população (idade, procedência, paridade, infecção prévia, IG em que foi

infectada e espécie infectante de plasmódio); descrever as alterações hematológicas e bioquímicas em gestantes com malária (hemoglobina, hematócrito, plaquetas, glicose, uréia, creatinina, transaminases e bilirrubina total); descrever os achados obstétricos no curso da gravidez em mulheres com malária (abortamento, óbito fetal, oligodrâmnio e prematuridade); e comparar o tempo de internação com a terapêutica antimalárica utilizada nas gestantes.

2. Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo documental, que utilizou a abordagem quantitativa, com coleta retrospectiva de dados, compreendendo um período de 24 meses (2009 a 2010), obtidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (Same) do HMML, na cidade de Macapá, Amapá. Foram incluídos todos os registros de mulheres que apresentaram diagnóstico parasitológico positivo para todas as formas de plasmódio, determinados pelo método da gota espessa; e, diagnóstico ultrassonográfico para gravidez com avaliação da idade gestacional (IG).

Durante o período de estudo encontrou-se o universo de 78 (100%) registros de diagnósticos parasitológicos de infecções maláricas em 67 (86%) gestantes, sendo 46 (59%) casos no ano de 2009 e 32 (41%) casos no ano seguinte. Destes estes 78 registros, 11 (14%) eram casuísticas de recidivas (mais de um episódio na mesma gestante). Neste sentido, a amostra selecionada para análise, de acordo com os critérios da pesquisa, foi composta por 54 (80%) gestantes. Entre as excluídas, em seis (9%) faltavam o diagnóstico ultrassonográfico para gravidez; em cinco (8%) não foram encontradas nos livros de registros; e em duas (3%) não houve o diagnóstico parasitológico positivo para plasmódio determinado pelo método da gota espessa.

Os dados coletados foram organizados e analisados estatisticamente com auxílio do aplicativo BioEstat (AYRES; AYRES; AYRES, 2007) e apresentados através de estatística descritiva e inferencial. Para as variáveis qualitativas aplicou-se os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher; nas variáveis quantitativas foi

aplicada a Análise de Variância (Anova). Quando a amostra não apresentou os requisitos necessários à aplicação do método paramétrico, então, alternativamente, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. Fixou-se, previamente, o nível alfa = 0.05 para rejeição da hipótese nula.

Por se tratar de estudo retrospectivo, com coleta em banco de dados e em livros de registros, não infringiu-se os aspectos éticos vigentes, estando em consonância com a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que trata de pesquisas que envolvem os seres humanos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unifap e autorizado pela Direção Clínica do HMML.

3. Resultados e Discussão

Características epidemiológicas da infecção malárica

O perfil das gestantes selecionadas foi de mulheres jovens, apresentando média de idade, no momento do diagnóstico da malária, de 25,2 anos com limites entre 15 e 37 anos, não havendo associação da idade com as alterações no curso da gravidez. Contudo, em outros estudos (CHAGAS et al., 2009; JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; SIMÕES, 2006) foi encontrado a associação entre gestantes na faixa etária jovem e alterações obstétricas, sugerindo que a idade materna é um fator que agrava a doença, pois na região Amazônica 30% das gestantes hospitalizadas devido à malária são menores de 21 anos de idade.

Em relação à paridade, encontrou-se que 14 (26%) gestantes eram nulíparas, 20 (37%) primíparas, oito (15%) secundíparas e 12 (22%) múltiparas, sendo observada neste estudo realizado, em Macapá, no HMML, a maior frequência, cinco (41%), de alterações em gestantes múltiparas. Em outros estudos (CALVOSA, 1995; MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998, 2003) realizados na região Amazônica, em áreas onde a transmissão é alta, foi encontrado que o risco de desenvolver complicações é maior entre as primíparas que nas múltiparas, indicando que a aquisição de imunidade concorre para a atenuação das

manifestações clínicas.

Dentre as 54 (80%) gestantes selecionadas, a maioria, 52 (96%), era procedente de 11 municípios do estado do Amapá (Macapá, Oiapoque, Santana, Calçoene, Porto Grande, Tartarugalzinho, Itaubal, Laranjal do Jari, Mazagão, Pedra Branca do Amapari e Vitória do Jari). Neste sentido, a distribuição dos casos da malária em gestantes (para 10 mil habitantes) mostrou que os municípios com maiores prevalências foram Itaubal (4,69 gestantes com malária/10 mil habitantes) e Calçoene (4,44 gestantes com malária/10 mil habitantes).

Esses municípios do interior do estado do Amapá são áreas que possuem alta incidência da endemia associada à presença de garimpos e projetos de assentamentos, consequência da migração humana recente em busca de frentes de trabalho (construção de hidroelétricas, projetos agropecuários e de exploração de minérios). Por sua vez, como observado em outro estudo (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003) o atendimento médico próximo ao local de moradia é deficiente ou inexistente que associado a falta de condições adequadas de moradia, muitas vezes, próximas a criadouros do mosquito *Anopheles*, refletem diretamente na epidemiologia da malária nas gestantes dessas localidades (ANDRADE, 2008).

Constatou-se neste estudo que dos 54 (69%) episódios de malária selecionados o *P. vivax* foi a espécie plasmodial com maior frequência (56%), quando comparada com o *P. falciparum* (35%) e a forma mista (9%). Além disso, em nenhuma paciente foi diagnosticado infecção malárica causada pelo *P. malariae*. Em concordância (p-valor = 0.8467) com outros estudos (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; MARTINS, 2008) onde o *P. vivax* representou 53% e 49%, seguido do *P. falciparum* com 43% e 44%, respectivamente, o achado deste estudo é preocupante, pois demonstra que a forma mais grave da malária, a terçã maligna (*P. falciparum*), aparece em segundo lugar, com mais de 1/3 das casuísticas. Neste sentido, a proporção de gestantes infectadas com o *P. vivax* (56%) neste estudo é significativamente menor (p-valor = 0.0143)

aos achados de outros estudos (ALMEIDA; BARBOSA; MARTINEZ-ESPINOSA, 2010; CHAGAS et al., 2009; MARTÍNEZ-ESPINOSA, 2003) que foram de 85%, 78% e 82%, respectivamente.

Sobre as casuísticas de infecções prévias da malária em gestantes foram encontrados 11 (20,3%) registros anteriores da doença, sendo que oito gestantes apresentaram dois episódios cada e uma apresentou quatro episódios na mesma gestação. Observou-se a maior frequência de registros da malária prévia nas infectadas pelo *P. falciparum*. As manifestações clínicas da malária em gestantes podem ser consideradas potencialmente graves ou não de acordo com as características epidemiológicas da mulher, dentre as quais, a história de malária prévia (MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998, 2003).

Outros autores (CALVOSA, 1995; VERONESI; FOCACCIA, 2006) esclarecem que na primeira gestação, as mulheres não possuem qualquer grau de imunidade contra os plasmódios aderidos à placenta por nunca terem entrado em contato com eles. À medida que a imunidade vai se estabelecendo, com formação de anticorpos (IgG) capazes de bloquear a aderência do plasmódio à placenta, as manifestações da malária tornam-se mais brandas. Isto pode justificar, neste estudo, a frequência das alterações obstétricas e de outros achados clínicos, que serão descritos mais adiante.

Em consonância com os achados de outros estudos (ASAYAG; IGLESIAS, 2008; JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998; SIMÕES, 2006) foi observado, no HMML, que a frequência de infecções maláricas ocorridas no terceiro trimestre da gestação foi significativamente maior (p-valor <0.0001) tanto para infecções pelo *P. vivax* como pelo *P. falciparum*, quando comparada às ocorridas no primeiro e segundo trimestre. A malária na gestação é potencialmente grave, sendo causa indireta de morbidade e mortalidade perinatal, especialmente no terceiro trimestre, pelo risco aumentado às alterações no curso da gravidez, como anemia materna grave, ameaça de parto prematuro, parto prematuro, crescimento intra-uterino restrito e baixo peso ao nascer

(CHAGAS et al., 2009; FERRARINI et al., 2009).

Alterações hematológicas e bioquímicas

A anemia ocorreu em 50 (92,6%) das 54 gestantes com malária, sendo 21 (38,8%) com anemia grave ($Hb < 8 \text{ mg/dL}$) e 33 (61,2%) com anemia de leve a moderada ($Hb \geq 8 < 11 \text{ mg/dL}$). Logo, a presença de anemia é predominante (p-valor <0.0001) nas mulheres infectadas com malária. A média geral de hemoglobina e do hematócrito foi de 7,6 mg/dL e 25,6 %, respectivamente. No conjunto, as grávidas infectadas com o *P. falciparum* apresentaram maior proporção de alterações hematológicas para anemia, cuja média da hemoglobina e do hematócrito foi de 6 mg/dL e 19%, respectivamente. Portanto, neste estudo ocorreu diferença estatisticamente significativa (p-valor <0.01) entre o *P. vivax* ($9.17 \pm 1.54 \text{ mg/dL}$) e o *P. falciparum* ($6.00 \pm 2.03 \text{ mg/dL}$) para a hemoglobina; e (p-valor <0.05) entre o *P. vivax* ($27.74 \pm 3.71 \text{ mg/dL}$) e o *P. falciparum* ($19.13 \pm 6.06 \text{ mg/dL}$) para o hematócrito.

O quadro anêmico é um dos achados mais frequentes nas gestantes com malária e, parece estar ligada não a um, mas a vários fatores, pois, além da hemólise produzida como consequência da destruição das hemácias ao final de cada esquizogonia, parece haver uma sensibilização de hemácias não parasitadas reduzindo consequentemente sua sobrevivência (VENTURA, 2010). Foi evidenciado em um estudo (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003) realizado na Maternidade e Clínica de Mulheres Bárbara Heliodora, no Acre, que a síndrome anêmica, traduzida pelos valores baixos de hemoglobina e hematócrito, também foi a alteração hematológica mais frequente e de maior intensidade, observada em 91,6% das gestantes com malária.

Outra alteração hematológica encontrada nas gestantes, do HMML, foi a plaquetopenia, presente em todas as 54 (100%) gestantes estudadas, cuja média geral foi de $65,3 \text{ mil/mm}^3$, com limites de 24 a 106 mil/mm^3 . Contudo, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os três tipos de parasitos (p-valor = 0.7500) quando

aplicou-se a Anova. A diminuição das plaquetas é uma complicação comum nas gestantes com infecção malárica pelo *P. falciparum* e *P. vivax*; embora, pouco se tenha estudado a respeito de suas manifestações clínicas e patogênese na malária, por ser de letalidade quase desprezível, e embora, em geral, estejam diminuídas, com valores inferiores a 20.000 plaquetas/mm³ de sangue, sua recuperação é rápida após uma semana do início da terapêutica (LACERDA, 2007).

Quanto às alterações bioquímicas, no grupo analisado, nove (16,6%) gestantes apresentaram quadro de hipoglicemia, com média da dosagem, nas gestantes infectadas com malária mista, mais alterada (55 mg/dL) quando comparadas às médias de *P. vivax* e *P. falciparum*. No entanto, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os três tipos de parasitos (p-valor = 0.9352) quando aplicou-se a Anova. A hipoglicemia é uma complicação mais frequente na gestante com infecção malárica que na paciente não gestante, devido ao aumento na função das células β do pâncreas, aumentando a secreção de insulina, e provocando sintomas inespecíficos como tontura, visão turva, frieza nas extremidades, taquicardia, hipotensão e até convulsões. Além disso, a hipoglicemia também pode ser causada pelo grande consumo de glicose pelo parasito na circulação (PIÑEROS; BLAIR, 2002).

Apenas uma (1,8%) gestante apresentou elevação nas dosagens de ureia (230 mg/dL) e creatinina (5 mg/dL), estando a maioria 53 (98,2%), em concordância com a literatura (LEÃO, 1997), isto é, dentro dos limites de normalidade e sem diferença estatisticamente significativa entre os três tipos de parasitas (p-valor = 0.9379) para ureia e (p-valor = 0.5243) creatinina, quando aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis.

Em relação às transaminases, foram observadas 10 (18,5%) gestantes com alterações nas dosagens de TGO e 06 (11,1%) nas de TGP, com limites entre 45 a 659 U/L e de 86 a 1.090 U/L, respectivamente. Contudo, não ocorreu diferença estatística significativa entre os três tipos de parasitas (p-valor = 0.1574) para TGO e (p-valor = 0.1099) TGP quando aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis. As

transaminases habitualmente não sofrem grandes alterações, mesmo nos casos de malária por *P. falciparum* grave sem complicações e, se ocorrem pequenos aumentos, desaparecem rápido na primeira semana de tratamento (VERONESI; FOCACCIA, 2006; LEÃO, 1997).

Apenas oito (14,8%) gestantes apresentaram icterícia (BT > 1,2 md/dL), com mínimo de 1,4 e máximo de 30 mg/dL, sem diferença estatisticamente significativa entre os três tipos de parasitas (p-valor = 0.8565) quando aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis. A bilirrubina pode sofrer aumento, sobretudo a bilirrubina indireta, atribuída à hemólise de eritrócitos parasitados e disfunção hepática (colestase), sendo mais acentuada nos casos graves de malária por *P. falciparum* e com pouca ou nenhuma alteração nos casos moderados de malária por *P. vivax*. Em geral, a bilirrubinemia normaliza-se dentro da primeira semana, embora a icterícia instalada ainda permaneça por algum tempo (VERONESI; FOCACCIA, 2006; LEÃO, 1997).

Achados obstétricos no curso da gravidez

Na amostra selecionada, a frequência de achados obstétricos, associados à malária ocorreu em 10 (18,5%) gestantes, na seguinte proporção: sete (13%) oligodrâmnios (p-valor = 0.1344), duas (3,7%) ameaças de parto prematuro (p-valor = 0.7394) e um (1,8%) óbito fetal, não havendo diferença significativa entre as formas infectantes da malária. As infectadas pelo *P. vivax* apresentaram a maior variedade de achados obstétricos no curso da gravidez. Esses achados obstétricos no curso da gravidez, exceto o oligodrâmnio, têm sido descritos durante a infecção por malária por diferentes autores (CHAGAS et al., 2009; FERNANDES; LOPES; MENDES FILHO, 2010; JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998; SIMÕES, 2006) podendo ocorrer com todas as espécies de plasmódios, sendo mais comumente devida ao *P. falciparum*.

A ameaça de parto prematuro é atribuída à maior produção de prostaglandinas na malária, que exerce ação excitatória sobre o músculo uterino. Além disso, a hipóxia intrauterina ou

intraparto, secundária à síndrome anêmica, pode causar o óbito fetal (PIÑEROS, J. G.; BLAIR, 2002). Neste sentido, os achados obstétricos aqui observados podem ser atribuídos à frequência da febre terço maligna (*P. falciparum*) encontrada neste estudo.

Em relação ao trimestre gestacional em que ocorreram os achados obstétricos, associados à malária, observou-se apenas registros de gestantes infectadas no segundo e terceiro trimestre, com média da IG de 22 e 32 semanas, respectivamente. Também foi observada que a ocorrência de oligodrâmnio ocorrida no último trimestre foi significativamente maior em relação ao segundo trimestre. A maior frequência, neste estudo, de achados obstétricos no final da gestação já era esperada, isso porque, apesar dessas alterações serem possíveis em qualquer época da gestação, outros estudos (ALMEIDA; BARBOSA; MARTINEZ-ESPINOSA, 2010; CALVOSA, 1995; JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; SIMÕES, 2006) realizados na Amazônia Legal, indicam que a maior frequência ocorre no último trimestre com risco aumentado de parto prematuro, crescimento intra-uterino restrito e baixo peso ao nascer.

Outros achados encontrados nas gestantes foram às seguintes alterações clínicas: encefalite, epistaxe, hematúria, insuficiência renal aguda e óbito materno, que ocorreram, exclusivamente, no segundo trimestre da gestação (média de 21 semanas) com média de 35.690 parasitos/mm³ de sangue, sem diferença significativa entre as frequências dos grupos de plasmódio. No entanto, aparentemente, foi baixa a taxa de letalidade observada (um caso de óbito devido ao *P. falciparum*), mas que foi semelhante à descrita por outros estudos (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; MARTÍNEZ-ESPINOSA, 1998, 2003).

A malária na gravidez pode cursar com manifestações clínicas graves, que são determinadas pelo grau de imunidade pré-gestacional (exposição ao plasmódio), que por sua vez, depende da intensidade e da estabilidade da transmissão local; pela parasitemia elevada (>100.000 parasitos/mm³ de sangue); e principalmente pela malária

causada pelo *P. falciparum* (CHAGAS et al., 2009; FERNANDES; LOPES; MENDES FILHO, 2010; MADI; ARAÚJO; ZATTI, 2008).

Por isso, o MS obriga os postos de saúde responsáveis pelo controle pré-natal em áreas endêmicas de malária a realizarem a gota espessa em cada visita da gestante ao ambulatório, buscando-se evitar a indesejável evolução para os casos graves, culminando em desfecho fatal (BRASIL, 2006).

Tempo de internação versus terapêutica antimalárica

O tempo médio geral de internação nas gestantes infectadas com malária foi de nove dias, com limites de um a 21 dias, e a maior frequência de permanência hospitalar, foi entre quatro e sete dias, ocorrida em 27 (54%) grávidas. A permanência encontrada, no HMML, para o tratamento de gestantes com infecção malárica foi superior ao da literatura (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003) consultada, cuja média geral é de seis dias. Além disso, foi três vezes superior ao tempo de tratamento recomendado pelo MS (BRASIL, 2010). Neste sentido, ressalta-se que o tratamento da malária em gestantes é de difícil abordagem devido à riqueza de parasitos nas vilosidades placentárias e à depressão imunológica e fisiológica da gravidez, por isso, é necessário que se observe não só a espécie do plasmódio, mas, especialmente, o trimestre gestacional, para assegurar o tratamento adequado e diminuir o tempo de internação (LEÃO, 1997; VERONESI; FOCACCIA, 2006).

Em concordância com outros estudos (JARUDE; TRINDADE; TAVARES-NETO, 2003; MARTINS, 2008; SIMÕES, 2006) isoladamente a Cloroquina foi o medicamento mais empregado nos casos de *P. vivax*, por ser a droga preconizada por Brasil (2010) para todas as formas de malária, exceto a provocada pelo *P. falciparum* resistente à Cloroquina, cuja dose inicial é de 10 mg/Kg/dia no primeiro dia e 7,5 mg/Kg/dia nos dois dias subsequentes por via oral (VO). Para os casos de *P. falciparum* e malária mista encontrou-se quatro e três esquemas diferentes, respectivamente. Em

consequência, essa realidade corrobora com outro estudo (MARTINS, 2008) que também encontrou tratamentos antimaláricos não recomendados pelo MS; em que pese à autonomia do médico em prescrever medicamentos, isso reforça a necessidade de estabelecer protocolos de condutas terapêuticas antimaláricas no HMML em Macapá, Amapá.

Em relação às terapêuticas antimaláricas mais utilizadas, em consonância ao trimestre em que as gestantes foram infectadas, observou-se que todos os casos de *P. vivax* e de *P. falciparum* que ocorreram no primeiro trimestre foram tratados com Cloroquina e Quinino + Clindamicina, respectivamente. Entretanto, no segundo e terceiro trimestre, encontrou-se 25/26 episódios de *P. vivax* tratados com a Cloroquina; 14/18 de *P. falciparum* com o Coarten® e 03/05 de malária mista com o Coarten®+Cloroquina. Diante do exposto, esses achados sugerem que apesar da maioria dos tratamentos estarem de acordo às recomendações do MS (BRASIL, 2010), no que diz respeito aos antimaláricos para gestantes, não houve consenso sobre a terapêutica utilizada *versus* trimestre gestacional.

De acordo com o tempo médio de internação em cada espécie de plasmódio infectante e a terapêutica antimalárica utilizada, observou-se que a maior média de tempo ocorreu nas gestantes infectadas com o *P. falciparum* e tratadas com o Coarten®, que foi superior a uma semana. Não houve diferença significativa nos tempos médios de internação entre as grávidas com o *P. vivax* e tratadas com Cloroquina e as infectadas com a forma mista e tratadas como Coarten® + Cloroquina.

Portanto, infere-se, neste estudo, que o tempo médio de internação em todas as formas da malária também permaneceu superior ao tempo de tratamento recomendado pelo MS (BRASIL, 2010). Por isso, em concordância com estudo (MARTINS, 2008) anterior ratifica-se a discussão da necessidade de avaliar a conduta terapêutica antimalárica utilizada, propondo-se um protocolo de atendimento para as gestantes com malária baseado no manual do MS.

4. Conclusões

As experiências vivenciadas no ambulatório de gestação de alto risco do HMML, durante o Programa de Residência em Enfermagem em Obstetrícia, no período de 2008 a 2010, permitiram observar que é frequente a infecção malárica em gestantes, e que esta, ainda tem efeitos pouco investigados sobre a saúde da mulher. Portanto, frente às lacunas evidenciadas neste estudo e considerando que todas as gestantes devem ser alvo das ações de prevenção e controle da malária, recomenda-se às autoridades sanitárias do Estado do Amapá que ratifiquem o cumprimento de que a gota espessa tenha status de exame de rotina em todas as UBS de Macapá que realizam o controle pré-natal, estabelecendo protocolos de conduta terapêutica antimalárica para as gestantes atendidas, avaliando a eficácia desse tratamento antimalárico nas infectadas, em especial por *P. falciparum*, e capacitando os profissionais da saúde para o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da doença.

5. Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, L. B.; BARBOSA, M. G. V.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. Malária em mulheres de idade de 10 a 49 anos, segundo o SIVEP - malária, Manaus, Amazonas, 2003 - 2006. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**. v. 43, n. 3, p. 304-8, 2010.
- ANDRADE, R. F. **Malária e migração no Amapá**: projeção espacial num contexto de crescimento populacional. Belém: NAEA, 2008.
- ASAYAG, C. R.; IGLESIAS, P. P. Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y julio del 2003: experiencia en el hospital regional de Loreto, Perú. **Acta Medica Peru**. v. 25, n. 4, p. 220-23, 2008.
- AYRES, M.; AYRES, J. M.; AYRES, D. L. **Bioestat Versão 5.0 - Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas**. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático para tratamento de malária no Brasil**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Importância da gota espessa nas consultas de pré-natal**. Nota Técnica. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica - notificação de casos de malária. Relatórios. **Resumo epidemiológico: região malária**. Brasília: Secretária de Vigilância em Saúde, 2009.
- CALVOSA, V. S. P. **Avaliação do papel de anticorpos (IgG) antimaláricos transferidos da mãe para o feto na ocorrência de malária neonatal: outros fatores de importância**. 1995. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pará, Belém, 1995.
- CHAGAS, E. C. S.; et al. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região Amazônica. **Revista Panamericana Saúde Pública**. v. 26, n 3, p. 203-8, 2009.
- FERNANDES, F. B.; LOPES, R. G. C.; MENDES FILHO, S. P. M. Malária grave em gestantes. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. v. 32, n, 12, p. 579-83, 2010.
- FERRARINI, M. A. G.; et al. Malária congênita: descrição de um caso e revisão da literatura. **Jornal Pediátrico**. v. 45, n 4, p. 140-45, 2009.
- GARNHAM, P. C. C.; DUGGAN, A. J. **Catalogue of garnham collection of malaria parasites and opher haemosporidia**. London: William Clowes Ltd, 1986.
- JARUDE, R.; TRINDADE, R.; TAVARES-NETO, J. Malária em gestantes de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. v. 25, n, 3, p. 149-54, 2003.
- LACERDA, M. V. G. **Manifestações clínicas e patogênese da plaquetopenia da malária**. Tese (Doutorado). Universidade de Brasília: Brasília 2007.
- LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: CEJUP, 1997.
- MADI, J. M.; ARAÚJO, B. F.; ZATTI, H. **Doenças infecciosas na prática obstétrica e neonatal**. Rio de Janeiro: Rúbia, 2008.
- MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. **Malária e gravidez na região Amazônica: prevalência de infecção em mulheres de idade do município de Coari, 2001 - 2002**. 2003. Tese (Doutorado). Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.
- MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. **Malária na gravidez: estudo de pacientes do instituto de medicina tropical do Amazonas, Brasil, 1990-1997**. 1998. Dissertação (Mestrado). Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1998.
- MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E.; DANIEL-RIBEIRO, C. T.; ALECRIM, W. D. Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase of *Plasmodium falciparum* infections. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**. v. 99, n. 1, p. 19-21, 2004.
- MARTINS, C. R. N. **Políticas em farmacovigilância: o caso da reação adversa a medicamentos antimaláricos utilizados em mulheres grávidas no estado do Amapá**. 2008. Dissertação (Mestrado): Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2008.
- NEVES, D. P. **Parasitologia humana**. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- PIÑEROS, J. G.; BLAIR, T. S. Malaria y embarazo. **Infectio**. v. 6, n. 3, p. 168-76, 2002.
- RAMOS, M. M.; MAFRA, S. S. **Prevalência de malária em gestantes atendidas nos programas de pré-natal nas unidades básicas de saúde em Macapá, Amapá**. 2007. Monografia. Faculdade Seama, Macapá, 2007.
- SANTOS, R. C. S.; ARAÚJO, O. C. L. Malária na gestação. **Estação Científica**. v. 1, n. 2, p. 45-53, 2011.
- SIMÕES, M. C. R. **Prevalência de partos prematuros no hospital de base dr. Ary Pinheiro (Porto Velho - RO) causados por malária durante a gestação no período de 2001 a 2003 em usuárias do SUS**. 2006. Dissertação (Mestrado). Universidade de Brasília, Brasília, 2006.
- VENTURA, A. M. R. S. **Anemia da malária por *Plasmodium vivax*: estudo clínico e laboratorial em crianças e adolescentes**. Tese (Doutorado). 2010. Instituto Oswaldo Cruz: Rio de Janeiro, 2010.
- VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
- WHO, World Health Organization. **Guidelines for the treatment of malaria**. Geneva: World

Malária em gestantes atendidas no Hospital da Mulher Mãe Luzia, em Macapá, Amapá, Brasil.

Health Organization, 2006.

WHO, World Health Organization. **The world health report 2005: make every mother and child count.** Geneva: World Health Organization, 2005.